

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-501951

(43) 公表日 平成11年(1999) 2月16日

(51) Int.Cl.⁸

A 6 1 K 9/46
31/415
31/44

識別記号

F I

A 6 1 K 9/46
31/415
31/44

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 50 頁)

(21) 出願番号 特願平9-525132
(86) (22) 出願日 平成8年(1996)12月20日
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997)9月5日
(86) 国際出願番号 PCT/SE96/01738
(87) 国際公開番号 WO97/25030
(87) 国際公開日 平成9年(1997)7月17日
(31) 優先権主張番号 9600073-2
(32) 優先日 1996年1月8日
(33) 優先権主張国 スウェーデン (S E)

(71) 出願人 アストラ・アクチエボラグ
スウェーデン国エス-151 85 セーデル
テイエ (番地なし)
(72) 発明者 ルンドベルイ, ペル・ヨーハン
スウェーデン国エス-431 38 ミヨルン
ダール, トツスガタン6
(74) 代理人 弁理士 高木 千嘉 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロトンポンプ抑制剤を含有するマルチプルユニットの沸騰剤形

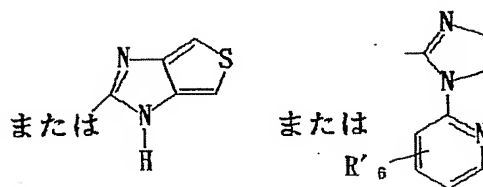
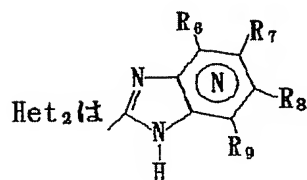
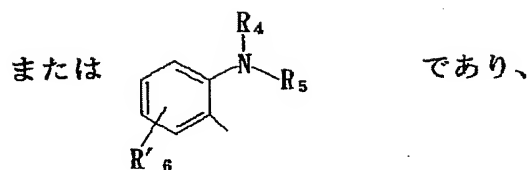
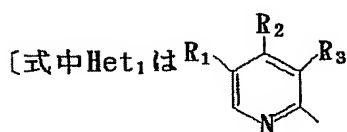
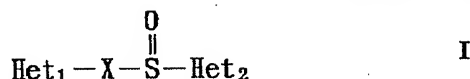
(57) 【要約】

ラセミ体、そのアルカリ塩またはその単一エナンチオマーの一つもしくはそのアルカリ塩の形態の酸感受性プロトンポンプ抑制剤および沸騰剤の各成分を含有する新規な錠剤形のマルチプルユニットの沸騰剤形。このプロトンポンプ抑制剤はオメプラゾールもしくはそのアルカリ塩、またはS-オメプラゾールもしくはそのアルカリ塩が好ましい。さらに本発明はこのような製剤の製造方法および医薬としての該製剤の使用にも関する。

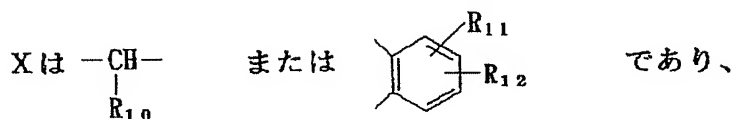
【特許請求の範囲】

1. 沸騰錠各成分および、少なくとも1つが腸溶コーティング層である1つ以上の層でコーティング層形成されており、場合によりアルカリ性反応化合物と混合された、ラセミ体、そのアルカリ塩またはその単一エナンチオマーまたはそのアルカリ塩の形態の酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有するコア物質の各腸溶コーティング層保有ユニットからなり、その腸溶コーティング層が、沸騰錠各成分とともに腸溶コーティング層保有ユニットをマルチプルユニットの錠剤の剤形に圧縮してもそれらの腸溶コーティング層保有ユニットの酸耐性に有意に影響しないような機械的性質を有することを特徴とする錠剤形のマルチプルユニットの沸騰錠剤形。

2. プロトンポンプ抑制剤が、ラセミ体、アルカリ塩またはその単一エナンチオマーまたはそのアルカリ塩の形態の一般式 I



であり、



ここでベンズイミダゾール部分のNはR₆ ~ R₉ で置換されている炭素原子の1つ

が場合により置換基をもたない窒素原子と交換されることを意味しており：

R_1 、 R_2 および R_3 は同じかまたは異なっていて、水素、アルキル、場合によりフッ素で置換されたアルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、ハロゲン、フェニルおよびフェニルアルコキシから選択され、

R_4 および R_5 は同じかまたは異なっていて、水素、アルキルおよびアラルキルから選択され；

R'_6 は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキルおよびアルコキシであり；

$R_6 \sim R_9$ は同じかまたは異なっていて、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、オキサゾリル、トリフルオロアルキルから選択され、あるいは、隣接する $R_6 \sim R_9$ は更に置換されていてもよい環構造を形成し；

R_{10} は水素であるか、または R_3 と一緒になってアルキレン鎖を形成し、そして

R_{11} および R_{12} は同じかまたは異なっていて、水素、ハロゲンまたはアルキルから選択され、そして

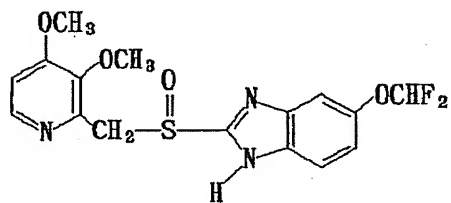
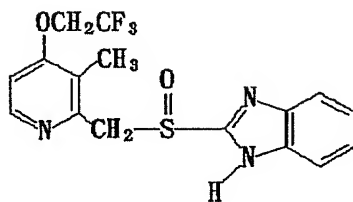
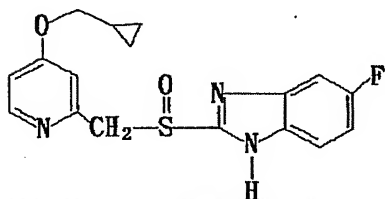
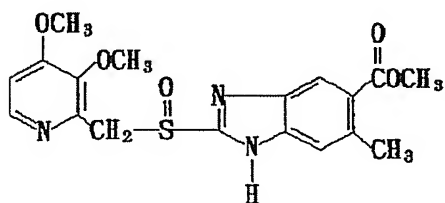
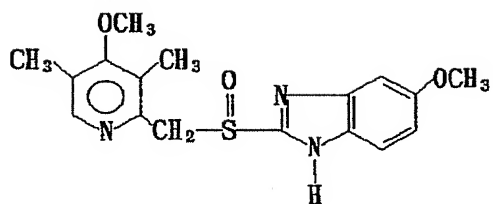
各アルキル基、各アルコキシ基およびそれらの部分は分枝鎖および直鎖の $C_1 \sim C_9$ 一鎖であるか、または環状アルキル基例えばシクロアルキルアルキルを構成することができる]

で表される化合物である請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

3. プロトンポンプ抑制剤が下記化合物：

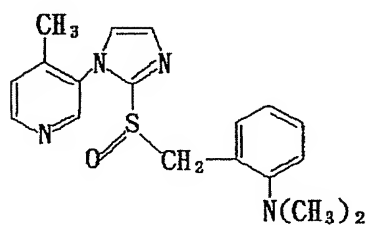
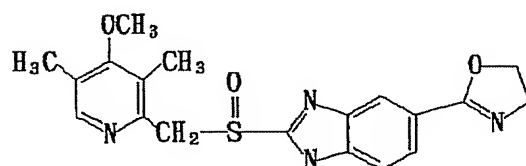
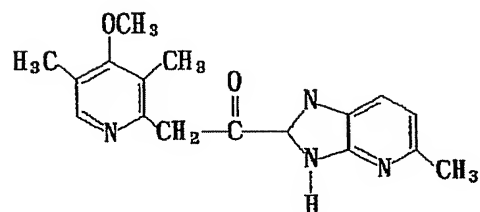
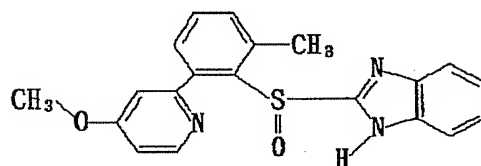
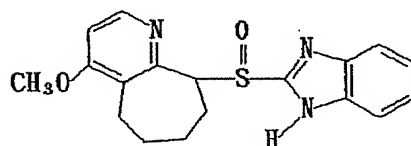
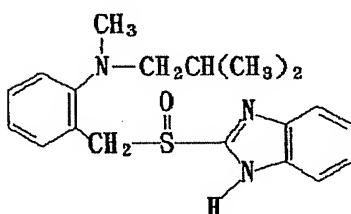
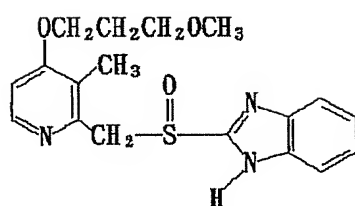
(4)

特表平 11-501951



(5)

特表平 11-501951



の一つである請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

4. プロトンポンプ抑制剤がオメプラゾール、そのアルカリ塩、またはS-オメプラゾールもしくはそのアルカリ塩である請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

5. 各腸溶コーティング層保有ユニットの酸耐性が、米国薬局方に規定された腸溶コーティング物に関する基準に適合している請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

6. 各腸溶コーティング層保有ユニットの酸耐性が、各腸溶コーティング層保有ユニットから錠剤形のマルチプルユニットの沸騰剤形への圧縮成形中に10%より大きく減少しない請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

7. 各ユニットの腸溶コーティング層が可塑化腸溶コーティング物質を含有する請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

8. 各ユニットの腸溶コーティング層が水ベースの重合体系から調製された請求項7記載の錠剤形の沸騰剤形。

9. 各ユニットの腸溶コーティング層が少なくとも $10\mu\text{m}$ の厚さを有する請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

10. 各腸溶コーティング層保有ユニットのそれぞれの個々が、フィルム形成剤および場合により医薬的に許容される賦形剤を含有するオーバーコートでさらに被覆されている請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

11. 沸騰錠の各成分が二酸化ケイ素および固形の酸化合物および場合に

より他の錠剤賦形剤である請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

12. 沸騰錠の各成分が炭酸ナトリウムないし重炭酸ナトリウム、クエン酸および場合により他の錠剤賦形剤である請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

13. コア物質と腸溶コーティング層との間に分離層を場合により適用する場合、その分離層が重合体状のフィルム形成化合物または、水中で可溶性であるかまたは不溶性だが崩壊性である錠剤賦形剤、および場合によりpH緩衝性アルカリ化合物を含有することを特徴とする請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

14. プロトンポンプ抑制剤を賦形剤およびアルカリ性反応化合物と場合により混合し、不活性シード上に噴霧して層形成させる請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

。

15. 不活性シードが0.1～2 mmの大きさである請求項14記載の錠剤形の沸騰剤形

。

16. 不活性シードが可溶性糖シードである請求項14記載の錠剤形の沸騰剤形。

17. プロトンポンプ抑制剤を賦形剤および場合によりアルカリ性反応化合物と混合し、押出し成形して均質コアにする請求項1記載の錠剤形の沸騰剤形。

18. 沸騰錠各成分および、場合によりアルカリ性反応化合物と混合された酸感受性プロトンポンプ抑制剤を含有するコア物質の各腸溶コーティング層保有ユニットを混合することからなる錠剤形のマルチプルユニットの沸騰剤形の製造方法であって、そのコア物質を場合により1つ以上の分離層で被覆し、さらに1つ以上の腸溶コーティング層で被覆し、その後各腸溶コーティング層保有ユニットを沸騰錠各成分と一

緒に圧縮成形して錠剤とし、これにより腸溶コーティング層が、沸騰錠各成分とともに腸溶コーティングユニットから錠剤形の剤形に圧縮成形されても腸溶コーティング層保有ユニットの酸耐性に有意に影響しないような機械的性質を有するようにした、上記方法。

19. 腸溶コーティング層保有ユニットをオーバーコートでさらに被覆し、その後それらのユニットを沸騰錠の各成分と一緒に圧縮成形して錠剤形の剤形にする請求項18記載の方法。

20. 請求項1～17のいずれか1項に記載の錠剤形のマルチプルユニットの沸騰剤形の治療有効量を胃酸分泌の抑制が必要な宿主に投与することによる、哺乳類およびヒトの胃酸分泌を抑制する方法。

21. 請求項1～17のいずれか1項に記載の錠剤形のマルチプルユニットの沸騰剤形の治療有効量を胃酸分泌の抑制が必要な宿主に投与することによる、哺乳類およびヒトの胃腸の炎症性疾患の治療方法。

22. 胃酸分泌用医薬製造における請求項1～17のいずれか1項に記載の錠剤形の沸騰剤形の使用。

23. 胃腸炎症性疾患の治療用医薬製造における請求項1～17のいずれか1項に記

(8)

特表平11-501951

載の錠剤形の沸騰剤形の使用。

【発明の詳細な説明】

プロトンポンプ抑制剤を含有するマルチプル
ユニットの沸騰剤形

〔発明の分野〕

本発明は酸に感受性のプロトンポンプ抑制剤、すなわち酸に不安定な $H^+K^+-ATPase$ 阻害剤の形態の活性物質を含有するマルチプルユニットの沸騰剤形 (multiple unit effervescent dosage form) の形態の新規な製剤に関する。この新規な錠剤形の剤形は経口使用のためのものである。

更に、本発明は、このような製剤の製造方法、および、医薬におけるそのような製剤の使用に関する。

〔発明の背景〕

酸に不安定な $H^+K^+-ATPase$ 阻害剤はプロトンポンプ抑制剤とも呼ばれており、例えば、一般名オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾール、パリプラゾールおよびレミノプラゾール等として知られた化合物である。

これらの活性物質は哺乳動物およびヒトにおける胃酸分泌を抑制するのに有用である。より一般的には、これらは、例えば逆流性食道炎、胃炎、十二指腸炎、胃潰瘍および十二指腸潰瘍を含む、哺乳類およびヒトにおける胃酸関連疾患の予防および治療に用いることができる。更に、これらはその他の胃酸抑制作用が望ましい胃腸疾患、例えば、NSAID療法をうけている患者、非潰瘍消化不良の患者、兆候性胃食道逆流性疾患患者、およびガストリノーマ患者において、治療のために用いることができる。これらはまた集中治療状態の患者、急性上部胃腸出血患者において、また術前術後に胃酸の吸引を防止するため、そしてストレス性潰瘍形成を予防したり、治療するために用いられる。更に、これらは乾癬

並びにヘリコバクター感染症およびこれらに関連した疾患の治療にも有用である。

しかしながら、この活性化合物は酸性反応媒体および中性媒体中で分解/変性を受けやすい。分解は酸性反応化合物により触媒される。活性化合物はアルカリ性反応化合物で安定化される。すなわち、プロトンポンプ抑制剤である活性化合

物は腸溶コーティング層により最もよく保護される。オメプラゾールおよび他のプロトンポンプ抑制剤からなる種々の腸溶コーティング層保有製剤は従来技術に記載されている〔例えばUS-A-4,786,505号 (AB Hassle) 参照〕。

迅速な溶解および急速な作用の開始が可能な製剤、さらに患者にとって受け入れ易く、しかもまたのみ込み困難（嚥下障害）の患者に適した製剤が求められている。プロトンポンプ抑制剤の投与においてかなり有望な多くの剤形は存在している。しかし、このような剤形への時には相容れない要求ないし望みの全てを満足させることのできる賦形剤を見出すことは困難であった。

これらの活性剤の投与に可能な1種の賦形剤は沸騰錠である。発泡は一般的には味の遮断のためのある種の手段を提供する。患者が飲む前に沸騰組成物は例えば飲料水のような水性媒体中に溶解および／または分散する。溶解および／または分散が発泡とともに迅速に起こるために、特に錠剤を好まないかまたは錠剤のみ込みが困難である患者に対して薬剤を快く提供することになる。

沸騰組成物は通常、活性成分の外に二酸化炭素源（例えばアルカリ炭酸塩または重炭酸塩）および酸（例えばクエン酸）を含有する。活性成分が酸に不安定な物質例えば酸感受性プロトンポンプ抑制剤である沸騰組成物中での酸の使用には、酸存在下でのプロトンポンプ抑制剤の不安

定性のために問題がある。

クエン酸モノナトリウムによるクエン酸の置換は、酸に不安定なヒスタミンH₂-アンタゴニストの十分なる安定性を与えることはできないが、一方クエン酸ジナトリウムによるクエン酸の置換は不十分な発泡および延長された溶解時間をもたらす。EP 233853号には前記問題の解決法としてクエン酸モノナトリウムとクエン酸ジナトリウムとの混合物が提案されている。GB 2219940A号には、クエン酸モノアルカリ金属（クエン酸モノナトリウム）によりクエン酸またはEP 233853号に提案のクエン酸塩混合物を置換することが提案されている。

酸感受性剤を含有する沸騰錠は、酸一塩基組合せ物中の酸性粒子を塩基のコーティングで被覆して医薬的に活性な物質すなわち酸感受性剤をその発泡剤の酸から分離することにより製造されてきた（例えばW0 9421,239号参照）。その提案

された解決法により、活性薬物は錠剤溶解の際に生成する緩衝剤と接触するようになる。すなわち、活性薬物はその一定のpHでの緩衝剤中で安定でなければならない。さらに、活性薬物の味が良くない場合にはそれをおおいかくす問題が生ずるであろう（例えばオメプラゾールは非常に苦い味を有する化合物である）。

酸に不安定な薬物例えばエリスロマイシンを含有する沸騰錠を調製する別法はUS 4,289,751号に記載のように提案されてきた。その活性物質は発泡する酸-塩基組合せ物と完全に接触して沸騰錠中に混入される。その製剤の目的は錠剤が胃を通過中、腸溶コーティングにより胃中の強酸性環境から保護されるということにある。小腸では腸溶コーティング層は溶解し、発泡作用が腸内で生ずる。このような剤形に伴う1つの欠点は、患者が胃腸管内に遊離される二酸化炭素による問題に遭遇することである。別の欠点は、活性物質が溶解され、吸収されそしてその効果

を発揮することができる環境に錠剤が到達する以前における胃中での種々に変化する滞留時間である。

韓国特許出願第93-17902号には腸溶コーティング内に沸騰混合層を有する腸溶コーティング錠剤からなる別の組成物が提案されている。また韓国特許出願第94-3190号には腸溶コーティング内に沸騰混合物を有するオメプラゾールの製剤が記載されている。

US 4,289,751号に提案された組成物に関する問題点、すなわち胃腸管等中で生成される二酸化炭素の問題を回避するため、および医薬的に活性な物質すなわち酸に不安定な化合物と発泡剤の酸性物質との間の直接接触を回避するため、およびさらに活性物質と不適当なpHに緩衝された溶液との直接接触を回避するための方法は、医薬的に活性な物質を含有する小型腸溶コーティング層保有ユニットの形態で活性物質を使用することである。このようなユニットは、沸騰錠が溶解する際に生成する溶液中に溶解しない重合体層でコーティング層が形成されたものである。これらの小型コーティング層保有ユニットは、沸騰分散液の摂取中および摂取後並びに胃への通過中にそれらのコーティング層を完全に維持するように味がおおいかくされている。コーティング層は、胃腸管すなわち小腸（十二指

腸)中の適当な場所に到達すると同時に溶解し始める。今回意外にも、本発明は沸騰製剤に適した腸溶コーティング層保有ユニットを提供する。

マルチプルユニットの錠剤化された剤形の製剤は、活性成分として酸感受性のプロトンポンプ抑制剤を含有する腸溶コーティング層保有ペレットが錠剤に圧縮される際に特別な問題を生ずる。腸溶コーティング層がペレットからの錠剤への圧縮成形に耐えられない場合には、その感受性の活性物質は発泡とともに生成する酸性溶液/分散液によりまたは投

与とともに生ずる酸性胃液の浸透により破壊され、すなわちペレットの腸溶コーティング層の耐酸性が圧縮成形後の錠剤において十分ではない。

〔発明の概要〕

出願人は今回意外にも、酸感受性プロトンポンプ抑制剤の腸溶コーティングユニットからなる本発明の沸騰錠が、腸溶コーティングの性質を有意に損なうことなく該ユニットを圧縮して錠剤にすることにより製造できることを見出した。上記したとおり、腸溶コーティングが腸溶コーティングユニットを圧縮する間に損傷を受ける場合、製造された錠剤におけるその腸溶コーティングの耐酸性は十分ではなく、そして製造された錠剤は米国薬局方で定義されるような腸溶コーティング物の基準を満たさないものとなる。さらに、このような基準が満たされない場合には、活性物質は発泡で得られた酸性の溶液/分散液により破壊されることがありうる。

本発明の一つの目的は、酸感受性のプロトンポンプ抑制剤またはそのアルカリ塩またはその単一のエナンチオマーの1つもしくはそのアルカリ塩を含有する錠剤形のマルチプルユニットの沸騰剤形を提供することである。ここで活性物質は腸溶コーティング層保有ユニットの形態で存在し、それを沸騰錠用の賦形剤と一緒に圧縮して前記のような沸騰錠にする。活性物質の個々のユニットを被覆する腸溶コーティング層は、各ユニットの錠剤への圧縮がその腸溶コーティングユニットの耐酸性を有意に損なわないような性質を有する。活性物質は酸性媒体中での分解および溶解から保護され、その剤形は長期貯蔵中、良好な安定性を有する。個々の各ユニットを被覆する腸溶コーティングは、ほぼ中性またはアルカリ性

媒体中で迅速に崩壊（溶解）する。

錠剤形のマルチプルユニットの沸騰剤形は、嚥下障害のある患者や小児患者に特に適している。

〔本発明の詳述〕

酸感受性のプロトンポンプ抑制剤またはそのアルカリ塩またはその単一のエナンチオマーの1つもしくはそのアルカリ塩の形態で活性物質を含有する新規な錠剤化されたマルチプルユニットの沸騰剤形は以下の特徴を有する。

沸騰錠は、活性物質および沸騰錠用の各成分および場合により他の錠剤用賦形剤を含有する腸溶コーティング層保有ペレットの混合物から圧縮される。錠剤を水中で溶解すると、ペレットの腸溶コーティング層が溶解しないようなpH値すなわち使用する特定の腸溶コーティング物質に左右されるが、通常は5.5より低いpH値が得られる。さらに製剤は、錠剤それ自体が迅速に溶解しつつあるということおよびそれが風味改良剤、着色剤、工業用添加剤例えば潤滑剤、崩壊剤および湿潤剤並びに他の錠剤用賦形剤を含有してもよいということの特徴を有する。

活性物質および場合によりアルカリ性反応物質を含有する腸溶コーティング層保有ユニットは、沸騰錠用の各成分および場合により他の賦形剤と混合される。この混合物は圧縮されて錠剤化されたマルチプルユニットの沸騰剤形にされる。

「それぞれのユニット（単位）」という表現は、小形のビーズ、粒子、顆粒またはペレットを意味するが、以下の記載ではペレットを指すものとする。各沸騰成分の全てまたは一部分を圧縮前に顆粒化してもよいし、または腸溶コーティング層保有ユニットと一緒に直接圧縮してもよい。

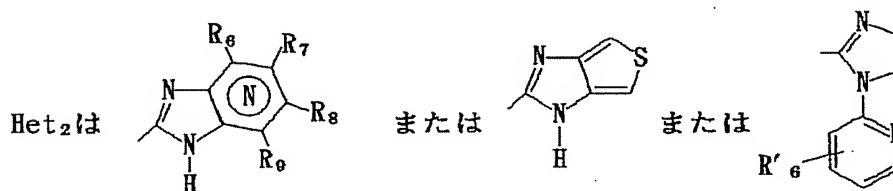
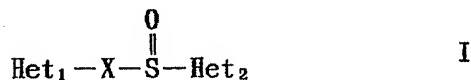
マルチプルユニットの錠剤形の沸騰剤形を製剤するための圧縮成形過程（圧縮成形）は腸溶コーティング層保有ペレットの耐酸性を有意に損

なってはならない。言い換えれば、腸溶コーティング層の可撓性および硬度並びに厚みのような機械的特性は、米国薬局方の腸溶コーティング物の基準が達成されること、およびペレットから錠剤への圧縮中に耐酸性が10%より大きく減少することのないことを保証するものでなければならない。

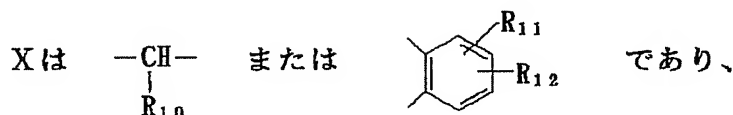
耐酸性は、擬似胃液USPまたは0.1M塩酸（水溶液）に曝露した後の錠剤またはペレット中の活性物質の量をそれぞれ未曝露の錠剤またはペレット中の量と比較した場合の相対量として定義される。試験は以下のとおり行なう。錠剤またはペレットを37℃の擬似胃液に曝露する。錠剤は崩壊し、媒体中に腸溶コーティング層保有ペレットを放出する。2時間後、ペレットを取り出し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて活性物質の含有量を分析する。

〔活性物質〕

プロトンポンプ抑制剤は例えば一般式 I



であり、



ここでベンズイミダゾール部分のNはR₆～R₉で置換されている炭素原子の1つが場合により置換基をもたない窒素原子と交換されることを意味しており；

R₁、R₂ および R₃ は同じかまたは異なっていて、水素、アルキル、場合によりフッ素で置換されたアルコキシ、アルキルチオ、アルコキシアルコキシ、ジアルキルアミノ、ピペリジノ、モルホリノ、ハロゲン、フェニルおよびフェニルアルコキシから選択され、

R_4 および R_5 は同じかまたは異なっていて、水素、アルキルおよびアラルキルから選択され；

R'_6 は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、アルキルおよびアルコキシであり；

$R_6 \sim R_9$ は同じかまたは異なっていて、水素、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルコキシ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、オキサゾリル、トリフルオロアルキルから選択され、あるいは、隣接する $R_6 \sim R_9$ は更に置換されていてもよい環構造を形成し；

R_{10} は水素であるか、または R_3 と一緒になってアルキレン鎖を形成し、そして

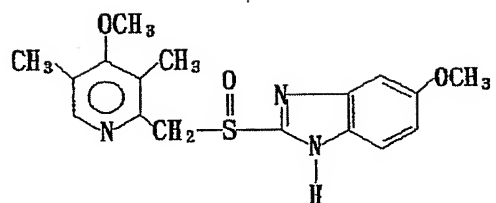
R_{11} および R_{12} は同じかまたは異なっていて、水素、ハロゲンまたはアルキルから選択され、そして

各アルキル基、各アルコキシ基およびそれらの部分は分枝鎖および直鎖の $C_1 \sim C_9$ 鎖であるか、または環状アルキル基例えばシクロアルキル

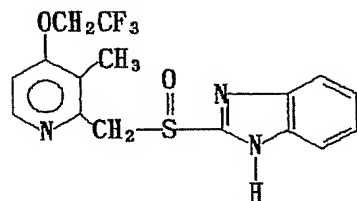
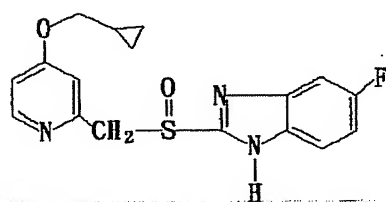
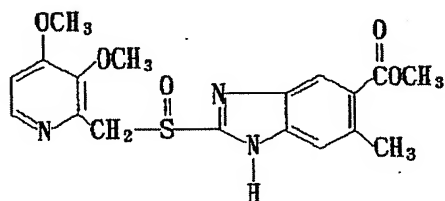
アルキルを構成することができる]

で表される化合物である。

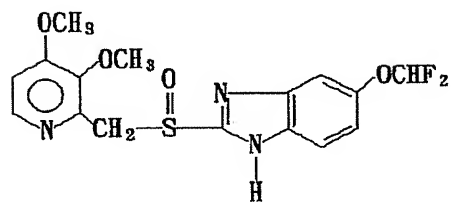
式 I のプロトンポンプ抑制剤の例は下記のとおりである。



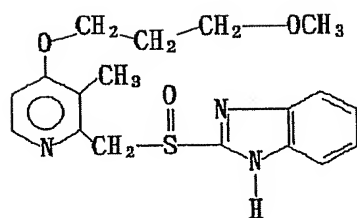
オメプラゾール



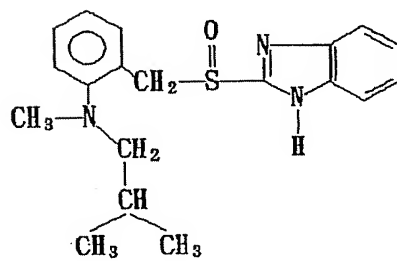
ランソプラゾール



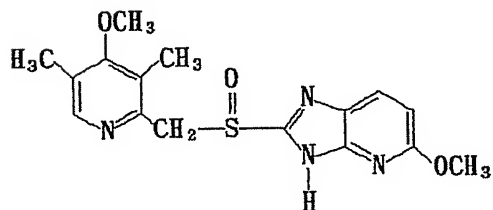
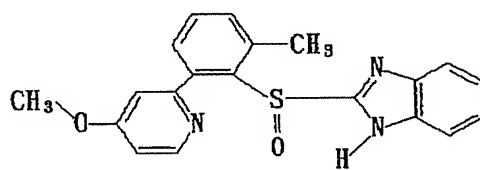
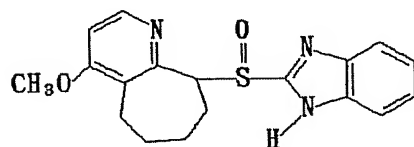
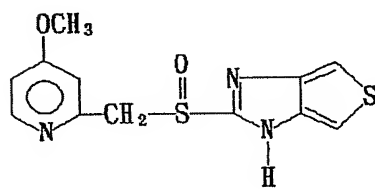
パントプラゾール

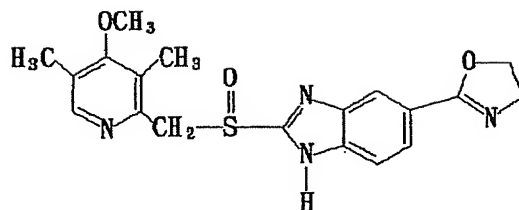


パリプラゾール



レミノプラゾール





本発明の剤形中に用いる活性物質は、中性形態またはアルカリ塩例えば Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Na^+ または K^+ 塩、好ましくは Mg^{2+} 塩の形態で使用してよい。さらに適用可能ならば、前記化合物はラセミ形態または実質的に純粋なそのエナンチオマー形態またはその単一エナンチオマーのアルカリ塩形態で使用してもよい。

適当なプロトンポンプ抑制剤は例えばEP-A-1-0005129号、EP-A-1-174726号、EP-A-1-166287号、GB 2163747号およびWO 90/06925号、WO 91/19711号、WO 91/19712号に開示されており、さらに特に適切な化合物はWO 95/01977号およびWO 94/27988号に記載されている。

本発明の錠剤形の剤形に使用する沸騰錠用の成分は、製造した錠剤中の活性物質を不利に妨害してはならない。すなわち、沸騰系中の緩衝液成分は、水に溶解すると、酸感受性のプロトンポンプ抑制剤を含有する個々の腸溶コーティング層保有ユニットに使用される腸溶コーティング重合体の pK_a より低い pH 値を有する溶液を生成する。大抵の場合、発泡と同時に生成する得られた溶液／分散液の pH 値は5.5より低くあるべきだが、使用する特定の腸溶コーティング重合体に左右される。この pH は、投与中に各ユニットの腸溶コーティング層が損なわれないで、胃への通過中において酸感受性のプロトンポンプ抑制剤を保護しそしてその後活性物質の溶解が望まれる小腸内で崩壊／溶解することを保証するのに重要である。

沸騰剤構成成分の緩衝成分は一般的には、2つのカテゴリーすなわち

二酸化炭素源および酸成分に分けることができる。酸成分は二酸化炭素と反応して二酸化炭素ガスを発生する。沸騰剤構成成分はまた他の錠剤用賦形剤例えばバインダー、希釈剤、潤滑剤、崩壊剤、界面活性剤、風味改良剤、着色剤等を含有することもできる。

二酸化炭素源としては例えばアルカリ金属の炭酸塩もしくは重炭酸塩、アルカ

リ土類金属の炭酸塩もしくは重炭酸塩または炭酸イオンもしくは重炭酸イオンを含有する他の無機塩を使用することができる。

沸騰錠中に混入させるのに適当な酸成分は固形の酸性化合物が好ましい。その例としてはリン酸二水素モノナトリウムまたは酒石酸、クエン酸および他の弱有機酸を挙げることができる。

本発明の製剤中に用いるさらに別の成分を以下に詳記する。

〔コア物質—酸感受性のプロトンポンプ抑制剤を含有〕

それぞれの腸溶コーティング保有ペレットのためのコア物質は種々の原則に応じて構成することができる。場合によりアルカリ性反応化合物と混合した活性物質の層を有する不活性シードをコア物質として用いて更に加工することができる。

シードは、酸感受性のプロトンポンプ抑制剤と共に層形成されるものであるが、種々の酸化物、セルロース、有機重合体および他の物質を単独で、または混合物として含有する水不溶性シード、あるいは、種々の無機塩、糖類、ノンパレイル (non-pareils) およびその他の物質を単独または混合物として含有する水溶性シードであることができる。更にシードは、結晶、凝集塊、圧縮物などのような形態のプロトンポンプ抑制剤を含有してよい。シードの大きさは本発明においては重要ではないが、約0.1～2 mmの範囲であってよい。プロトンポンプ抑制剤の層を保有するシードは例えば造粒または噴霧コーティング層形成装置を用いて、

粉末—または溶液／懸濁液層形成により製造する。

シードを層形成する前に、活性物質を更に別の成分と混合してよい。

このような成分とは、バインダー、界面活性剤、充填剤、錠剤崩壊剤、アルカリ性反応添加剤またはその他の医薬的に許容される成分の単独のものまたは混合物である。バインダーは例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムのような重合体、ポリビニルピロリドン、糖類、澱粉およびその他の医薬的に許容される凝集性を有する物質である。適当な界面活性剤は、例えばラウリル硫酸ナトリウムの

ような医薬的に許容される非イオン系またはイオン系の界面活性剤の群にある。

あるいは、コア物質は適当な成分および場合によりアルカリ性反応化合物と混合されたオメガラゾールもしくはその単一のエナンチオマーの1つまたはそれらのアルカリ塩を含有する実質的に均一のコアとして製造されうる。このようなコア物質は、種々の加工装置を用いて押出し／球状化、ボーリングまたは圧縮により製造できる。そのコア物質の大きさは、約0.1～4 mmであり、好ましくは0.1～2 mmである。製造されたコア物質は、活性物質を含有する更なる成分を用いて更に層を形成し、そして／または、その後の工程で用いることができる。

活性物質は医薬成分と混合して好ましい取扱い特性および加工特性および最終混合物中の活性物質の適当な濃度を得る。充填剤、バインダー、潤滑剤、錠剤崩壊剤、界面活性剤およびその他の医薬的に許容される添加物のような医薬的成分を用いることができる。

活性物質はまた、アルカリ性の医薬的に許容される物質と混合してもよい、このような物質はリン酸、カルボン酸、クエン酸またはその他の適当な無機または有機の弱酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウ

ム塩、マグネシウム塩およびアルミニウム塩；水酸化アルミニウム／重炭酸ナトリウム共沈澱物；アルミニウム、カルシウムおよびマグネシウムの水酸化物のような制酸剤に通常用いられている物質；酸化マグネシウムまたは複合物質、例えば、 Al_2O_3 、 $6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{Mg}_5\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ または類似の化合物；有機のpH緩衝物質、例えばトリヒドロキシメチルアミノメタン、塩基性アミノ酸およびその塩またはその他の同様の医薬的に許容されるpH緩衝物質から選択されるがこれらに限定されない。

あるいは、上記したコア物質は、噴霧乾燥または噴霧凝結法により製造できる。

活性物質は式 I の酸に不安定な $\text{H}^+ \text{K}^+$ -ATPase阻害剤、またはその単一のエナンチオマーの1つまたはそのアルカリ塩の形態である。これらの化合物はイオウ原子に不斉中心を有し、即ち、2つの光学異性体（エナンチオマー）として存在する。両方の純粋なエナンチオマー、ラセミ混合物（各エナンチオマー50%）およ

び2つのエナンチオマーの非均等な混合物が本発明の製剤に適している。

〔腸溶コーティング層—プロトンポンプ抑制剤含有コア物質の腸溶コーティング層形成用〕

個々のペレットの形態のコア物質上に腸溶コーティング層を適用する前に、上記ペレットを場合により、例えばpH緩衝性のアルカリ化合物を場合により含む医薬賦形剤を含有する1つまたはそれ以上の分離層で被覆してよい。このような分離層は、腸溶コーティング層である外層からコア物質を分離する。プロトンポンプ抑制剤のコア物質を保護する分離層は、水溶性であるかまたは水中で迅速に崩壊すべきである。

分離層は、コーティングパン、コーティング造粒機のような適当な装

置、または流動床装置中、水および／またはコーティング加工用の有機溶媒を用いて、コーティングまたは層形成操作によりコア物質に適用する。あるいはまた、コーティング法により分離層をコア物質に適用できる。分離層用の物質は、医薬的に許容される化合物であり、例えば、糖類、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびその他のものから選択され、単独でまたは、混合物として用いることができる。可塑剤、着色料、顔料、充填剤、粘着防止剤、および静電気防止剤のような添加剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルク、およびその他の添加剤もまた分離層に含まれていてよい。

場合によりコア物質上に分離層を適用する場合は、厚さはいろいろに形成してよい。これらの分離層の最大厚さは、通常は、工程の条件により制限されるのみである。分離層は拡散障壁として作用し、pH緩衝領域として機能する。分離層のpH緩衝特性は、制酸剤処方に通常用いられる化合物、例えば、マグネシウムの酸化物、水酸化物または炭酸塩、アルミニウムまたはカルシウムの水酸化物、炭酸塩またはケイ酸塩；複合アルミニウム／マグネシウム化合物、例えば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 、 $(\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ 、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 、水酸化アルミニ

ウム／重炭酸ナトリウム共沈澱物または類似の化合物；またはその他の医薬的に許容されるpH緩衝化合物、例えば、リン酸、カルボン酸、クエン酸またはその他の無機または有機の弱酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩およびアルミニウム塩；または、塩基性アミノ酸を含む適当な有機塩基およびその塩から選択される物質を層に導

入することにより更に強力にすることができる。タルクやその他の化合物を添加して、層の厚みを増大させ、これにより拡散障壁を強化してよい。場合により適用する分離層は本発明のために必須のものではない。しかしながら、分離層は新規なマルチプルユニットの錠剤形の剤形の物理的および化学的特性を向上させる。

別法として、分離層はコア物質上に施された腸溶性重合体コーティングの層と、コア物質中のアルカリ反応性化合物との間のその場での反応で形成させることもできる。かくして、形成された分離層は腸溶性コーティングの重合体層と塩を形成する場所に存在するアルカリ反応性化合物との間に形成された水溶性塩から成る。

1つまたはそれ以上の腸溶コーティング層を適当なコーティング方法を用いて、コア物質または分離層で被覆されたコア物質に適用できる。腸溶コーティング層物質は水または適当な有機溶媒の何れかに分散または溶解しうる。腸溶コーティング層重合体として、以下に示す物質；例えば、メタクリル酸共重合体の溶液または分散液、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、セルロースアセテートトリメリテート、カルボキシメチルエチルセルロース、シェラックまたは他の適当な腸溶コーティング層重合体、の1つまたはそれ以上を別々に、または組み合わせて使用することができる。

腸溶コーティング層は、腸溶コーティング層の可撓性および硬度のような所望の機械的特性を得るために、医薬的に許容される可塑剤を含有する。このような可塑剤は、例えば、セタノール、トリアセチン、クエン酸エステル、フタル酸エ

ステル、ジブチルセバケート、ポリエチレン

グリコール、ポリソルベートまたはその他の可塑剤を包含するが、これらに限定されない。

可塑剤の量は、ペレットから錠剤への圧縮成形中に腸溶コーティング層で被覆されたペレットの耐酸性が大きく減少しないように腸溶コーティング層の機械的特性、即ち可撓性および硬度、例えばVickers硬度を調節できるように、選択された腸溶コーティング層重合体、選択された可塑剤、および、重合体の適用量との関連において、各腸溶コーティング層処方ごとに最適化する。可塑剤の量は通常は腸溶コーティング層重合体の1~50重量%、好ましくは10~50重量%、より好ましくは15~50重量%である。分散剤、着色料、顔料、重合体、例えばポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）、粘着防止剤および消泡剤のような添加剤も腸溶コーティング層に含有させてよい。その他の化合物を添加して膜厚を増大させたり酸感受性物質中への酸性胃液の拡散を低下させることができる。

酸感受性のプロトンポンプ抑制剤を保護し、本発明のマルチプルユニットの錠剤形の剤形の許容できる耐酸性を得るためには、腸溶コーティング層は少なくとも約10 μ m、好ましくは20 μ mより大きい厚さを有する。適用する腸溶コーティング層の最大厚さは、通常は工程の条件および所望の溶解特性により制限される。

〔オーバーコーティング層〕

腸溶コーティング層で被覆したペレットを、さらに1つまたはそれ以上のオーバーコーティング層で被覆してよい。このオーバーコーティング層は水溶性であるかまたは水中で迅速に崩壊すべきである。オーバーコーティング層は、コーティングパン、コーティング造粒機のような適当な装置中、または流動床装置中、水および／またはコーティング工程

用の有機溶媒を用いて、コーティングまたは層形成操作によりコア物質に適用することができる。オーバーコーティング層のための物質は医薬的に許容される化合物であり、例えば、糖類、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、

ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびその他のものから選択され、単独でまたは、混合物として用いることができる。可塑剤、着色料、顔料、充填剤、粘着防止剤および静電気防止剤のような添加剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、二酸化チタン、タルク、およびその他の添加剤もまたオーバーコーティング層に含まれていてよい。上記したオーバーコートは更に被覆されたペレットの潜在的な凝集を防止し、圧縮工程中のクラック発生から腸溶コーティングを保護し、錠剤成型中の圧縮性を向上させる。適用するオーバーコーティング層の最大厚さは通常は工程の条件および所望の溶解特性により制限される。上記オーバーコーティング層はまた、良好な外観を有する錠剤を得るための錠剤コーティング層として使用してもよい。

〔沸騰製剤〕

沸騰成分は乾燥混合し、湿式造粒し、成形し、溶融造粒またはいずれかの知られた造粒法によって調製することができる。湿式造粒の場合には酸成分を個別でまたは二酸化炭素源との組合せで造粒することができる。組合せ造粒の場合には例えばエタノール99%のようなできるだけ少ない水を含有する造粒用液体を使用することが有利である。

〔沸騰錠〕

酸感受性のプロトンポンプ抑制剤を含有する腸溶コーティング層保有ペレットを沸騰成分および場合により錠剤用賦形剤例えば充填剤、バインダー、崩壊剤、潤滑剤および他の製薬的に許容しうる添加剤と混合し次いで圧縮成形して本発明によるマルチプルユニットの錠剤の形剤が得られる。プロトンポンプ抑制剤および沸騰成分は前述の定義を有する。

本発明による処方において小型の腸溶コーティングペレットを選択することにより、各錠剤中のペレット断片は高率で保持されそしてペレットは錠剤内に均一に分配され、発泡と同時に容易に分散されうる。

すなわち、本発明製剤は場合によりアルカリ性反応化合物と混合された活性物

質を含有するコア物質および錠剤用賦形剤よりなる。アルカリ性反応物質の添加は必要ではないが、このような物質は活性物質の安定性をさらに向上させることができる。コア物質は場合により、pH緩衝物質を場合により含有する1つまたはそれ以上の分離層で被覆される。分離層で場合により被覆したペレットを、次に1つまたはそれ以上の腸溶コーティングで被覆してペレットを酸性媒体中では不溶性にするが、中性付近からアルカリ性の媒体中、例えば溶解が望まれる小腸の近位の部分に存在する液体中では崩壊／溶解させる。腸溶コーティング層保有ペレットはさらにオーバーコートで被覆した後に沸騰成分と一緒に処方して前記の錠剤化されたマルチプルユニットの沸騰剤形にしてもよい。

〔工程〕

剤形の製造方法は本発明のもう1つの特徴である。製薬過程は好ましくは完全に水系とすることができる。本発明を実施する種々の方法は後述する実施例に示されている。

〔製剤の使用〕

本発明の調製物は特に胃酸分泌を低減させる上で好都合である。1日1回ないしは数回好ましくは1回または2回投与する。活性物質の典型的な1日当たりの用量は変動し、患者個体の要求、投与方法および疾患などのような種々の要因により異なる。一般的に、1日当たりの用量は活性物質1～1000mgの範囲である。プロトンポンプ抑制剤10～100mgが好適な用量である。

以下に本発明を実施例により詳記するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

実施例 1

オメプラゾール20mgを含有する沸騰錠

マグネシウムオメプラゾール含有ペレットの製造

コア物質

マグネシウムオメプラゾール	12.00kg
ノンパレイユコア	12.00kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.8kg

精製水	35.4kg
-----	--------

分離層

コア物質（前記による）	23.50kg
ヒドロキシプロピルセルロース	2.35kg
タルク	4.03kg
ステアリン酸マグネシウム	0.34kg
精製水	48.00kg

腸溶コーティング層

分離層保有ペレット（前記による）	29.00kg
メタクリル酸共重合体（30%懸濁液）	38.70kg

トリエチルシトレート	3.48kg
モノーおよびジグリセリド（NF）	0.58kg
ポリソルベート80	0.06kg
精製水	22.68kg

オーバーコーティング層

腸溶コーティングペレット（前記による）	44.7 kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.58kg
Mg-ステアレート	0.02kg
精製水	11.6 kg

懸濁液層形成は流動床装置中で行った。マグネシウムオメプラゾールを溶解バインダー含有の懸濁水溶液から不活性糖シード（ノンパレイユコア）上に噴霧した。

調製したコア物質をタルクおよびステアリン酸マグネシウムを含有するヒドロキシプロピルセルロース溶液を用いて流動床装置中において分離層で被覆した。メタクリル酸共重合体、モノーおよびジグリセリド、トリエチルシトレートおよびポリソルベートからなる腸溶コーティング層を流動床装置中においてペレット（分離層で層形成された）上に噴霧した。同じタイプの装置中で腸溶コーティング層保有ペレットをヒドロキシプロピルメチルセルロース/Mg-ステアレートの

懸濁液で被覆した。オーバーコーティング層で被覆したペレットをふるい分けにより分類した。

得られた腸溶コーティング層保有ペレットを下記：

顆粒化 (1000錠)

無水クエン酸	605 g
乾燥したマンニトール	200 g

リボフラビン	0.1g
ポリビニルピロリドンK-25(PVA K-25)	6.0g
EtOH 99% (w/v)	90 g

のように調製した顆粒および他成分と混合し、その後圧縮成形して沸騰錠にした。

PVP K-25はエタノール中に溶解して顆粒化溶液を得た。この溶液中にリボフラビンを分散した。クエン酸およびマンニトールは混合し、先の液を加え、その塊状物をさらに混合した。次いで塊状物をトレーに置き、乾燥オーブン中で55℃において約2時間乾燥した。顆粒を粉碎して1.0mmふるいに通過させた。

下記成分：

無水炭酸ナトリウム	36 g
ドデシル硫酸ナトリウム	1 g
ステアリルフマル酸ナトリウム	14 g
オレンジエッセンス	2.0g
サッカリンナトリウム	2.0g
架橋したポリビニルピロリドン	70 g
前記からの腸溶コーティングペレット	95.7g

からなるプレミックスをタービュラミキサー中で乾燥混合することにより調製した。

最終の混合はケンウッド (Kenwood) ミキサー中で行い、そこで下記成分：

前記からの顆粒	811.1g
前記からのプレミックス	220.7g

重炭酸ナトリウム

453 g

を乾燥混合した。

最終の混合時間は4分であった。

錠剤への圧縮成形は傾斜した縁を有する20mm径の平らな錠剤が得られるパンチを具備した打錠剤機で行った。

錠剤重量は1485mgであった。圧縮成形した錠剤は平均高さ3.6mm (n=10) であった。錠剤の発泡時間は金属針金製バスケット中に錠剤を置き次にそのバスケットを20℃で水300ml中に浸すことにより測定した。この錠剤の圧縮成形ではその発泡時間は30秒であった。

錠剤1個を精製水100ml中に置いた。得られた分散液のpHは4.8であった。別の錠剤を2時間0.1M HClに曝露した。単離した腸溶コーティングユニットをリン酸塩緩衝液pH6.8に移した。30分後オメプラゾール用量の91%が溶液中に検出された。

実施例 2

ランソプラゾールを含有する腸溶コーティング層保有ペレットの調製

コア物質

ノンパレイユコア	400g
ランソプラゾール	400g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	80g
ラウリル硫酸ナトリウム	3g
精製水	1360g

分離層

コア物質 (前記による)	100g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	9g
ポリエチレングリコール6000	1g
タルク	18g
エタノール95%	250g

精製水	250g
-----	------

腸溶コーティング層

サブコーティングペレット（前記による）	100g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	40g
アセチルトリブチルシトレート	8g
セタノール	2g
エタノール95%	162g
アセトン	378g

懸垂層形成は流動床装置を具備したブルスター（Wurster）中で行った。ランソプラゾールを、ランソプラゾール、溶解バインダーおよび湿潤剤を含有する懸濁水溶液から不活性ノンパレイユコア上に噴霧した。

調製したコア物質を同じ装置中で、HPMC/PEG一溶液中に懸濁したタルクの懸濁液を噴霧することにより分離層でコーティング層形成した。PEGはHPMC用の可塑剤として作用させるために加えた。

同じ装置中で腸溶コーティング層を、腸溶コーティング重合体溶液（前記による添加剤を包含する）をペレット（分離層で層形成された）に噴霧することにより適用した。得られた腸溶コーティング層保有ペレットを実施例1に記載のような調製した顆粒および他成分と混合し、次いで圧縮成形して沸騰錠にした。

実施例 3

オメプラゾール20mgを含有する沸騰錠

ペレットの製造

コア物質

層形成用懸濁液

マグネシウムオメプラゾール	5.0kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8kg
精製水	14.3kg
層形成用シード	
ノンパレイユコア	10.0kg

活性物質を、水中でヒドロキシプロピルメチルセルロースから調製した溶液中に懸濁し、その後ボールミル中で均質化した。その懸濁液を流動床装置を具備したブルスター中でシードに噴霧した。

分離層

コア物質（前記による）	14.6kg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.5kg
タルク	2.5kg
ステアリン酸マグネシウム	0.2kg
精製水	29.2kg

タルクおよびステアリン酸マグネシウムを、水中にヒドロキシプロピルセルロースを溶解することにより調製した溶液中に懸濁した。この懸濁液を前記と同じ装置中でコア物質上に噴霧した。

腸溶コーティング層

調製したペレット（前記による）	250 g
メタクリル酸共重合体（30%懸濁液）	458 g
トリエチルシトレート	41 g
二酸化チタン	19 g
モノーおよびジグリセリド（NF）	7 g
ポリソルベート80	0.7g
精製水	329 g

最初にメタクリル酸共重合体コーティング懸濁液のpHを0.5M水酸化ナトリウム溶液14mlの添加により4.0に調整した。次にトリエチルシトレートの全てを加えた（＝懸濁液A）。

ポリソルベート 80を水120gと混合し、次にモノーおよびジグリセリドを加え、その混合物を70℃以上で10分間加熱し、攪拌しながら室温に冷却した（＝懸濁液B）。

二酸化チタンを水120g中に懸濁した。その懸濁液のpHは4.4であった（＝懸濁液C）。

懸濁液Aに乳液B、懸濁液Cおよび水89gを加えた。その混合物のpHを調べたところ4.2であった。

(4.5より低いpHでは、この腸溶コーティング懸濁液は沈殿の兆候を全く示さなかった)。

懸濁液(磁気攪拌機で攪拌中)を流動床装置を具備したブルスター中でコア物質上に噴霧した。

得られた腸溶コーティングペレットを粉末および沸騰顆粒:

沸騰顆粒:

無水クエン酸	11.4kg
重炭酸ナトリウム	8.4kg
ポリビニルピロリドンK-25(PVA K-25)	0.3kg
EtOH 99% (w/v)	0.8kg
精製水	0.3kg

と混合し、次いで圧縮成形して沸騰錠にした。

PVP K-25をエタノール+水中に溶解して顆粒化溶液を得た。この溶液を用いてクエン酸および重炭酸ナトリウムの混合物を顆粒化した。湿った塊状物を55℃で乾燥し、室温に冷却後その顆粒を粉碎して1.1mmふる

いに通過させた。

下記成分:

無水炭酸ナトリウム	38 g
ソルビトール	160 g
アンチフォーム (Antifoam) M	5.8g

をケンウッドミキサー中で乾燥混合することによりプレミックス(400錠用)を調製した。

このプレミックスを0.5mmふるいに通過させた。

最終の混合(400錠用)は同じケンウッドミキサー中で行い、そこで下記成分

:

前記からの沸騰顆粒	909g
-----------	------

前記からのプレミックス	204g
ステリルフマル酸ナトリウム(0.5mmふるいを通過)	7g
前記からの腸溶コーティングペレット	70g

を乾燥混合した。

錠剤への圧縮成形は25mm径の平らな錠剤が得られるパンチを具備した打錠剤機で行った。

錠剤重量は2970mgであった。圧縮成形した錠剤は平均高さ4.3mm (n = 4) および平均硬度77N (n = 10) を有した。錠剤の発泡時間は金属針金製バスケット中に錠剤を置き、そのバスケットを20℃で水150ml中に浸すことにより測定した。浸したバスケット中に残留する物質が全くない場合に発泡時間は終了したと見なされた。この錠剤圧縮成形ではその発泡時間は55秒であった。

精製水150ml中の錠剤で試験して得られた分散液pHは5.0であった。

耐胃液性 (2時間0.1M HClに曝露後に残留するオメプラゾール用量

の%として測定される) は91%であった。

実施例 4

オメプラゾール40mgを含有する沸騰錠
ペレットの製造

コア物質

層形成用懸濁液

マグネシウムオメプラゾール	5.5kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8kg
精製水	15.7kg

層形成用シード

ノンパレイユコア	11.0kg
----------	--------

活性物質を、水中でヒドロキシプロピルメチルセルロースから調製した溶液中に懸濁し、その後ボールミル中で均質化した。その懸濁液を流動床装置を具備したブルスター中でシードに噴霧した。

分離層

コア物質（前記による）	16.0kg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.6kg
タルク	2.7kg
ステアリン酸マグネシウム	0.2kg
精製水	32 kg

タルクおよびステアリン酸マグネシウムを、水中にヒドロキシプロピルセルロースを溶解することにより調製した溶液中に懸濁した。この懸濁液を前記と同じ装置中でコア物質上に噴霧した。

腸溶コーティング層

調製したペレット（前記による）	20 kg
メタクリル酸共重合体（30%懸濁液）	33 kg
トリエチルシトレート	3 kg
モノーおよびジグリセリド（NF）	0.5 kg
ポリソルベート80	0.05kg
精製水	20.5 kg

メタクリル酸共重合体分散液を水1.0kgおよびトリエチルシトレートと攪拌しながら混合した（＝懸濁液A）。

ポリソルベート80を水19.5kgと混合し、次にモノーおよびジグリセリドを加え、その混合物を70℃以上で10分間加熱し、攪拌しながら室温に冷却した（＝乳液B）。

懸濁液Aに乳液Bを加え、混合して均質化した。

懸濁液（磁気攪拌機で攪拌中）を流動床装置を具備したブルスター中でコア物質上に噴霧した。

腸溶コーティング分散液を適用してから直接的に、流動床中のペレットに、ステアリン酸マグネシウムを分散させたヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を噴霧してオーバーコーティング層を完成させた。この分散液の組成は下記のとおりであった。

精製水	8.0 kg
-----	--------

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.4 kg

ステアリン酸マグネシウム 0.01kg

得られた（オーバーコートされた）腸溶コーティングペレットを粉末および沸

騰顆粒：

沸騰顆粒：

無水クエン酸 11.4kg

重炭酸ナトリウム 8.4kg

ポリビニルピロリドン K-25(PVA K-25) 0.3kg

EtOH 99% (w/v) 0.8kg

精製水 0.3kg

と混合し、次いで圧縮成形して沸騰錠にした。

PVP K-25をエタノール+水中に溶解して顆粒化溶液を得た。この溶液を用いてクエン酸および重炭酸ナトリウムの混合物を顆粒化した。湿った塊状物を55℃で乾燥し、室温に冷却後その顆粒を粉碎して1.1mmふるいに通過させた。

下記成分：

無水炭酸ナトリウム 38 g

ソルビトール 160 g

アンチフォームM 5.8g

をケンウッドミキサー中で乾燥混合することによりプレミックス（400錠用）を調製した。

このプレミックスを0.5mmふるいに通過させた。

最終の混合（400錠用）は同じケンウッドミキサー中で行い、そこで下記成分

：

前記からの沸騰顆粒 910g

前記からのプレミックス 204g

ステリルフマル酸ナトリウム(0.5mmふるいを通過) 7g

前記からの腸溶コーティングペレット 128g

を乾燥混合した。

錠剤への圧縮成形は25mm径の平らな錠剤が得られるパンチを具備した打錠剤機で行った。

錠剤重量は3120mgであった。圧縮成形した錠剤は平均高さ4.6mm (n

= 4) および平均硬度67N (n=10) を有した。錠剤の発泡時間は金属針金製バスケット中に錠剤を置き、そのバスケットを20℃で水150ml中に浸すことにより測定した。浸したバスケット中に残留する物質が全くない場合に発泡時間は終了したと見なされた。この錠剤圧縮成形ではその発泡時間は55秒であった。

精製水150ml中で錠剤を試験する際に得られた分散液のpHは5.0であった。耐胃液性(2時間 0.1 M HClに曝露後に残留するオメプラゾール用量%として測定される)は94%であった。

実施例 5

オメプラゾール60mgを含有する沸騰錠
ペレットの製造

コア物質

層形成用懸濁液

マグネシウムオメプラゾール 5.5kg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 0.8kg

精製水 15.7kg

層形成用シード

ノンパレイユコア 11.0kg

活性物質を、水中でヒドロキシプロピルメチルセルロースから調製した溶液中に懸濁し、その後ボールミル中で均質化した。その懸濁液を流動床装置を具備したブルスター中でシード上に噴霧した。

分離層

コア物質(前記による) 16 kg

ヒドロキシプロピルセルロース 1.6kg

タルク 2.7kg

ステアリン酸マグネシウム	0.2kg
精製水	32 kg

タルクおよびステアリン酸マグネシウムを、水中にヒドロキシプロピルセルロースを溶解することにより調製した溶液中に懸濁した。この懸濁液を前記と同じ装置中でコア物質上に噴霧した。

腸溶コーティング層

調製したペレット（前記による）	20 kg
メタクリル酸共重合体（30%懸濁液）	33 kg
トリエチルシトレート	3 kg
モノーおよびジグリセリド（NF）	0.5 kg
ポリソルベート80	0.05kg
精製水	20.5 kg

メタクリル酸共重合体分散液を水1.0kgおよびトリエチルシトレートと攪拌しながら混合した（＝懸濁液A）。

ポリソルベート 80を水19.5kgと混合し、次にモノーおよびジグリセリドを加え、その混合物を70℃以上で10分間加熱し、攪拌しながら室温に冷却した（＝乳液B）。

懸濁液Aに乳液Bを加え、混合して均質化した。

懸濁液（磁気攪拌機で攪拌中）を流動床装置を具備したブルスター中でコア物質上に噴霧した。

腸溶コーティング分散液を適用してから直接的に、流動床中のペレットに、ステアリン酸マグネシウムを分散させたヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を噴霧してオーバーコーティング層を完成させた。この分散液の組成は下記のとおりであった。

精製水	8.0 kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.4 kg
ステアリン酸マグネシウム	0.01kg

得られた（オーバーコートされた）腸溶コーティングペレットを粉末および沸

騰顆粒：

沸騰顆粒：

無水クエン酸	11.4kg
重炭酸ナトリウム	8.4kg
ポリビニルピロリドン K-25(PVA K-25)	0.3kg
EtOH 99% (w/v)	0.8kg
精製水	0.3kg

と混合し、次いで圧縮成形して沸騰錠にした。

PVP K-25をエタノール+水中に溶解して顆粒化溶液を得た。この溶液を用いてクエン酸および重炭酸ナトリウムの混合物を顆粒化した。湿った塊状物を55℃で乾燥し、室温に冷却後その顆粒を粉碎して1.1mmふるいに通過させた。

下記成分：

無水炭酸ナトリウム	38 g
ソルビトール	160 g
アンチフォームM	5.8g

をケンウッドミキサー中で乾燥混合することによりプレミックス（400錠用）を調製した。

このプレミックスを0.5mmふるいに通過させた。

最終の混合（400錠用）は同じケンウッドミキサー中で行い、そこで下記成分：

前記からの沸騰顆粒	910g
前記からのプレミックス	204g
ステリルフマル酸ナトリウム(0.5mmふるいを通過)	7g
前記からの腸溶コーティングペレット	191g

を乾燥混合した。

錠剤への圧縮成形は25mm径の平らな錠剤が得られるパンチを具備した打錠剤機で行った。

錠剤重量は3230mgであった。圧縮成形した錠剤は平均高さ4.9mm (n = 4) お

よび平均硬度51N (n=10) を有した。錠剤の発泡時間は金属針金製バスケット中に錠剤を置き、そのバスケットを20℃で水150ml中に浸すことにより測定した。浸したバスケット中に残留する物質が全くない場合に発泡時間は終了したと見なされた。この錠剤圧縮成形ではその発泡時間は58秒であった。

精製水150ml中で錠剤を試験する際に得られた分散液のpHは5.0であった。耐胃液性(2時間 0.1M HClに曝露後に残留するオメプラゾール用量%として測定される)は94%であった。

実施例 6

S-オメプラゾールマグネシウム塩20mgを含有する沸騰錠ペレットの製造

コア物質

層形成用懸濁液

微粉化したS-オメプラゾールマグネシウム	300g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	75g
精製水	1425g
層形成用シード	
ノンパレイユコア	300g

活性物質を、水中でヒドロキシプロピルメチルセルロースから調製した溶液中に懸濁した。その懸濁液を流動床装置を具備したブルスター中でシード上に噴霧した。

分離層

コア物質(前記による)	294g
ヒドロキシプロピルセルロース	29g
タルク	50g
ステアリン酸マグネシウム	4g
精製水	588g

タルクおよびステアリン酸マグネシウムを、水中にヒドロキシプロピルセルロースを溶解することにより調製した溶液中に懸濁した。その懸濁液を前記と同じ

装置中でコア物質上に噴霧した。

腸溶コーティング層

調製したペレット（前記による）	300 g
メタクリル酸共重合体（30%懸濁液）	400 g
トリエチルシトレート	36 g
モノーおよびジグリセリド（NF）	6 g
ポリソルベート 80	0.6g
精製水	235 g

メタクリル酸共重合体分散液をトリエチルシトレートと攪拌しながら混合した（＝分散液A）。

ポリソルベート80およびモノーおよびジグリセリドを水と混合し、その混合物を70℃以上で10分間加熱し、ミキサー中で乳化した。次いでそれを攪拌しながら室温に冷却した（＝乳液B）。

分散液Aに乳液Bを加え、混合して均質化した。

得られた分散液を流動床装置を具備したブルスター中でコア物質上に噴霧した。

腸溶コーティング分散液を適用してから直接的に、流動床中のペレットに、ステアリン酸マグネシウムを分散させたヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液を噴霧してオーバーコーティング層を完成させた。この分散液の組成は下記のとおりであった。

精製水	120 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	6 g
ステアリン酸マグネシウム	0.3g

沸騰錠の調製

得られた（オーバーコートされた）腸溶コーティングペレットを粉末および沸騰顆粒：

沸騰顆粒：

無水クエン酸	11.4kg
--------	--------

重炭酸ナトリウム	8.4kg
ポリビニルピロリドン K-25(PVA K-25)	0.3kg
EtOH 99% (w/v)	0.8kg
精製水	0.3kg

と混合し、次いで圧縮成形して沸騰錠にした。

PVP K-25をエタノール+水中に溶解して顆粒化溶液を得た。この溶液を用いてクエン酸および重炭酸ナトリウムの混合物を顆粒化した。湿った塊状物を55℃で乾燥し、室温に冷却後その顆粒を粉碎して1.1mmふるいに通過させた。

下記成分：

無水炭酸ナトリウム	4.8g
-----------	------

ソルビトール	20 g
--------	------

アンチフォームM	0.7g
----------	------

をミキサー中で乾燥混合することによりプレミックス（50錠用）を調製した。

このプレミックスを0.5mmふるいに通過させた。

最終の混合（50錠用）は同じミキサー中で行い、そこで下記成分：

前記からの沸騰顆粒	114 g
前記からのプレミックス	25.5g
ステリルフマル酸ナトリウム(0.5mmふるいを通過)	0.9g
前記からの腸溶コーティングペレット	4.7g

を乾燥混合した。

錠剤への圧縮成形は25mm径の平らな錠剤が得られるパンチを具備した打錠剤機で行った。

錠剤重量は2890mgであった。圧縮成形した錠剤は平均高さ4.2mm（n = 4）および平均硬度100N（n = 5）を有した。錠剤の発泡時間は金属針金製バスケット中に錠剤を置き、そのバスケットを20℃で水150ml中に浸すことにより測定した。浸したバスケット中に残留する物質が全くない場合に発泡時間は終了したと見なされた。この錠剤圧縮成形ではその発泡時間は55秒であった。

精製水150ml中で錠剤を試験する際に得られた分散液のpHは5.0であった。耐胃

液性（2時間 0.1M HClに曝露後に残留するS-オメプラゾール用量%として測定される）は94%であった。

また、プロトンポンプ抑制剤を含有する腸溶コーティング層保有ペレットは下記実施例に記載のようにして調製することができる。

実施例 7

押出し/球状化による腸溶コーティング層保有ペレットの調製

コア物質

マグネシウムオメプラゾール	600g
マンニトール	1000g
微結晶性セルロース	300g
ヒドロキシプロピルセルロース	100g
ラウリル硫酸ナトリウム	6g
精製水	802g

分離層

コア物質（前記による）	400g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	48g
精製水	960g

腸溶コーティング層

分離層保有ペレット（前記による）	200 g
メタクリル酸共重合体	100 g
トリエチルシトレート	30 g
モノーおよびジグリセリド（NF）	5 g
ポリソルベート 80	0.5g
精製水	309 g

ラウリル硫酸ナトリウムを精製水中に溶解して顆粒化用液を得た。マグネシウムオメプラゾール、マンニトール、微結晶性セルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを乾燥混合した。その粉末混合物に顆粒用液を加え、塊状物を湿式混合した。

湿った塊状物を、0.5mmサイズのふるいを具備した押出機に強制的に通した。
押出物を球状化装置を具備した摩擦板上で球状化した。コア物

質を流動床乾燥器中で乾燥し次いで分類した。調製したコア物質を流動床装置中においてヒドロキシプロピルメチルセルロース／水の溶液による分離層で被覆した。

分離層で被覆したペレットに、トリエチルシトレートで可塑化し、モノーおよびジグリセリド／ポリソルベートの分散液を加えたメタクリル酸共重合体の水性分散液からなる腸溶コーティング層を適用した。ペレットを流動床装置中で乾燥した。

実施例 8

糖球シードの粉末層形成による腸溶コーティング層保有ペレットの調製

コア物質

マグネシウムオメプラゾール	1500 g
糖球シード	1500 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	420 g
Aerosil®	8 g
精製水	4230 g

分離層

コア物質（前記による）	500g
ヒドロキシプロピルセルロース	40g
タルク	67g
ステアリン酸マグネシウム	6g
精製水	800g

腸溶コーティング層

分離層保有ペレット（前記による）	500g
メタクリル酸共重合体	200g

トリエチルシトレート	60g
------------	-----

精製水	392g
-----	------

マグネシウムオメプラゾール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの一部およびAerosil®を乾燥混合して粉末を得た。糖球シード(0.25~0.40mm)を遠心流動化コーティング造粒器中で、ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液(6%、w/w)を噴霧しながら先の粉末で層形成した。

調製したコア物質を乾燥し、遠心流動化コーティング造粒器中で分離層により被覆した。腸溶コーティング層のためには流動床装置を使用した。

実施例 9

二酸化ケイ素シードを有する腸溶コーティング層保有ペレットの調製

コア物質

マグネシウムオメプラゾール	8.0kg
二酸化ケイ素	8.0kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.4kg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.1kg
精製水	28.0kg

分離層

コア物質(前記による)	10.0kg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8kg
精製水	10.0kg

腸溶コーティング層

分離層保有ペレット(前記による)	300g
メタクリル酸共重合体	124g

ポリエチレングリコール400	25g
モノーおよびジグリセリド(NF)	3g
ポリソルベート80	1g
精製水	463g

懸濁液層形成は流動床装置中で実施した。マグネシウムオメプラゾールを、溶

解バインダーおよび界面活性剤を含有する懸濁水溶液から二酸化ケイ素上に噴霧した。

調製したコア物質を流動床装置中においてヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液による分離層で被覆した。メタクリル酸共重合体、モノーおよびジグリセリド、ポリエチレングリコール400およびポリソルベートからなる腸溶コーティング層を流動床装置中において、分離層で被覆したペレット上に噴霧した。

実施例 10

腸溶コーティング層保有ペレットの調製

腸溶コーティング層

分離層で被覆したペレット

(製造および組成は実施例2と同じ)	500 g
メタクリル酸共重合体	250 g
ポリエチレングリコール 6000	75 g
モノーおよびジグリセリド (NF)	12.5g
ポリソルベート 80	1.2g
精製水	490 g

実施例 11

腸溶コーティング層保有ペレットの調製

腸溶コーティング層

分離層で被覆したペレット

(製造および組成は実施例1と同じ)	500g
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	250g
セタノール	50g
エタノール (95%)	1000g
アセトン	2500g

実施例 12

腸溶コーティング層保有ペレットの調製

コア物質

オメプラゾール	225g
マンニトール	1425g
ヒドロキシプロピルセルロース	60g
微結晶性セルロース	40g
無水ラクトース	80g
ラウリル硫酸ナトリウム	5g
リン酸水素二ナトリウム二水和物	8g
精製水	350g

分離層

コア物質（前記による）	300g
ヒドロキシプロピルセルロース	30g
タルク	51g
ステアリン酸マグネシウム	4g

腸溶コーティング層

分離層保有ペレット（前記による）	300 g
メタクリル酸共重合体	140 g
トリエチルシトレート	42 g
モノーおよびジグリセリド（NF）	7 g
ポリソルベート 80	0.7g

コア物質製造用の各乾燥成分をミキサー中で十分に混合した。顆粒化液を添加し、その混合物を捏ね、顆粒化して適当なコンシステンシーにした。湿った塊状物を押出器スクリーンに通して圧縮し、顆粒を球状化器中で球状形態に変換した。コア物質を流動床装置中で乾燥し、適当な粒径の範囲例えば0.5～1.0mmに分類した。調製したコア物質を前記実施例に記載のように分離層で被覆し次いで腸溶コーティングで層形成した。

活性物質の調製

幾つかの実施例で使用したマグネシウムオメプラゾールはW0 95/01977に記載の方法により調製した。オメプラゾール塩の単一エナンチオマーはW0 94/27988

に記載のようにして調製し、オメガプラゾールはEP-A1 0005129に記載の方法により製造した。これらの書類は参照により全体として本明細書に組み入れられる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 96/01738

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6: A61K 9/46, A61K 31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EMBASE, WPI, WPIL, CLAIMS, CAPLUS, USFULLTEXT

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4289751 A (J.J. WINDHEUSER), 15 Sept 1981 (15.09.81), column 2, line 9 - line 43; column 3, line 19 - line 55, claims --	1-23
A	WO 9421239 A1 (CIMA LABS, INC.), 29 Sept 1994 (29.09.94), page 6, line 20 - page 7, line 16, claims --	1-23
A	EP 0233853 A1 (LABORATORIES SMITH KLINE & FRENCH), 26 August 1987 (26.08.87) -----	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 1997

Date of mailing of the international search report

22 -04- 1997

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office

Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM

Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Anneli Jönsson

Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 96/01738

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-21
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Claims 20-21 are directed to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International application No.

PCT/SE 96/01738

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US	4289751	A	15/09/81	NONE	
WO	9421239	A1	29/09/94	AU 6447294 A EP 0752852 A US 5503846 A	11/10/94 15/01/97 02/04/96
EP	0233853	A1	26/08/87	SE 0233853 T3 AU 599071 B AU 6789987 A BG 50924 A CA 1299583 A CN 1032841 B EG 18194 A FI 90941 C FR 2593065 A,B IE 59652 B JP 8175976 A JP 62215536 A KR 9502883 B NO 173972 C OA 8464 A SU 1605913 A US 4824664 A	12/07/90 23/07/87 15/12/92 28/04/92 25/09/96 30/11/94 25/04/94 24/07/87 09/03/94 09/07/96 22/09/87 28/03/95 02/03/94 29/07/88 07/11/90 25/04/89

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN